

①⑨ RÉPUBLIQUE FRANÇAISE
INSTITUT NATIONAL
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE
PARIS

①① N° de publication :
(A utiliser que pour
le classement et les
commandes de reproduction.)

2.132.632

②① N° d'enregistrement national :
(A utiliser pour les paiements d'annuités,
les demandes de copies officielles et toutes
autres correspondances avec l'I.N.P.I.)

72.04864

①③
**DEMANDE
DE BREVET D'INVENTION**

1^{re} PUBLICATION

②② Date de dépôt 14 février 1972, à 15 h 49 mn.

④① Date de la mise à la disposition du
public de la demande B.O.P.I. — «Listes» n. 47 du 24-11-1972.

⑤① Classification internationale (Int. Cl.) A 61 k 27/00/C 07 d 49/00.

⑦① Déposant : Entreprise dite : VEB BERLIN-CHEMIE, résidant en République démocratique
allemande.

Titulaire : *Idem* ⑦①

⑦④ Mandataire : Cabinet Madeuf, Ingénieurs-Conseils.

⑤④ Procédé de préparation de dérivés imidazoliques.

⑦② Invention de : Heinz Bornowski et Günter Herzig.

③③ ③② ③① Priorité conventionnelle : *Demande de brevet déposée en République démocratique
allemande le 7 avril 1971, n. WP C 07d/154.266 aux noms de Heinz Bornowski et
Günter Herzig.*

La présente invention concerne un procédé de préparation de nouveaux dérivés imidazoliques à effet pharmacologique de la formule générale I (voir la feuille des formules) dans laquelle R^1 et R^2 signifient un atome d'hydrogène, un groupe alcoyle, 5 aralcoyle ou aryle éventuellement substitué, R^3 signifie un groupe aralcoyle ou aryle éventuellement substitué et R^4 signifie un groupe amino substitué, les substituants pouvant également faire partie d'un noyau hétérocyclique qui, le cas échéant, comporte encore d'autres atomes étrangers, par α -aminoalcoylation 10 tion de dérivés imidazoliques.

On connaît la possibilité de préparer des bases imidazoliques de Mannich contenant en position 4(5) du noyau imidazolique un groupe alcoyle ou alcoxycarbonyle. C'est ainsi qu'en faisant réagir, à des températures ambiantes, le mercapto 2-méthyl-4(5)- 15 imidazole avec du formaldéhyde et avec de la diméthylamine, on obtient le diméthyl-5(4)-aminométhyl-mercapto-2-méthyl-4(5)-imidazole. La réaction de l'éthoxy-4(5)-carbonyl-amino-5(4)-imidazole avec du formaldéhyde et avec de la diéthylamine donne l'éthoxy-4(5)-carbonyl-amino-5(4)-diéthyl-2-amino-méthyl-imida- 20 zole. Un effet pharmacologique des bases imidazoliques de Mannich n'a pas été décrit jusqu'à présent.

L'invention se propose de trouver un procédé simple et avantageux du point de vue économique de préparation de nouveaux dérivés imidazoliques de la formule générale I. Ces bases imi- 25 dazoliques de Mannich se distinguent des composés jusqu'à présent préparés par un groupe aralcoyle ou aryle en position 4(5) du noyau imidazolique. Les essais de préparation de telles bases imidazoliques de Mannich n'ont pas jusqu'ici réussi. Les imidazoles mis en réaction ne se laissaient pas aminométhyl- 30 ni au carbone ni à l'azote.

L'invention est basée sur le problème de préparer des nouveaux dérivés imidazoliques à effet pharmacologique.

On a trouvé que les composés de la formule générale I dans laquelle les groupes R^1 , R^2 , R^3 et R^4 ont les significations 35 mentionnées ci-dessus, montrent des propriétés pharmacologiques importantes, notamment un bon effet hypotensif, son effet inhibiteur contre la mono-aminoxydase, de même que des effets anticonvulsifs, antiphlogistiques, cholérétiques et antiviraux. Conformément à l'invention, on obtient les composés de la formule

générale I de manière à faire réagir, le cas échéant en présence de diluants, les dérivés imidazoliques de la formule générale II (voir la feuille des formules) dans laquelle R^1 , R^2 et R^3 ont les significations déjà mentionnées ou leurs sels d'addition d'acides avec du formaldéhyde ou avec des composés qui cèdent du formaldéhyde et avec une amine secondaire de la formule générale III (voir la feuille des formules) dans laquelle R^4 a la signification mentionnée ci-dessus. Les réactions sont réalisées ou bien avec du paraformaldéhyde en éthanol ou bien avec une solution aqueuse de formaldéhyde en ajoutant de l'acide acétique glacial.

Le traitement ultérieur du mélange réactionnel peut s'effectuer suivant les procédés connus.

La présente invention concerne également la préparation des sels des dérivés imidazoliques de la formule générale I avec des acides minéraux ou organiques. Pour préparer les sels d'imidazole, il n'est pas nécessaire d'isoler la base imidazolique. Dans certains cas, les sels imidazoliques de Mannich se cristallisent avec une molécule-gramme d'eau de cristallisation. Par une dessiccation à 140° pendant plusieurs heures dans le vide, on peut préparer les sels anhydres.

Lorsque dans la formule générale II R^1 ou R^2 signifient un atome d'hydrogène, l'introduction dans le noyau du substituant du groupe amino-alcoyle est possible également en position 1 ou 5(4).

Les exemples qui vont suivre expliquent l'invention plus en détail, sans y apporter de limitations. Les températures sont indiquées en degrés Celsius.

EXEMPLE 1

On chauffe pendant deux heures à 100° 13 g (0,05275 mole) de (diméthoxy-3,4 phényl)-4(5)-propyl-5(4)-imidazole avec 7,7 cm³ (0,0924 mole) de solution aqueuse à 33 pour cent de formaldéhyde, avec 5,32 g (0,061 moles) de morpholine et avec 7,7 cm³ (0,01353 mole) d'acide acétique glacial. Après le refroidissement, la solution réactionnelle est alcalinisée au moyen de la lessive de soude diluée, la base imidazolique de Mannich précipitant est reçue dans du chloroforme, la phase

- organique est lavée à l'eau jusqu'à la perte de l'alcalinité, desséchée et évaporée dans le vide. Le résidu est ensuite dissout dans de l'isopropanol, additionné d'acide chlorhydrique isopropanolique jusqu'à réaction acide et le dihydrochlorate de
- 5 (diméthoxy-3,4-phényl)-4(5)-morpholino-2-méthyl-propyl-5(4)-imidazole (B 445) qui précipite est purifié par recristallisation dans de l'isopropanol en utilisant du charbon actif.

Rendement : 15,2 g (69,0 % de la théorie) point de fusion
205,5° à 207°

- 10 $C_{19}H_{27}N_3O_3 \cdot HCl$ (418,4) calculé C 54,54 H 6,99 N 10,04 Cl 16,95
trouvé C 54,36 H 6,87 N 9,88 Cl 16,85

EXEMPLE 2

- On chauffe au reflux pendant sept heures 60 g (0,345 mole) de (méthoxy-4-phényl) 4(5)-imidazole avec 11,4 g de para-
- 15 formaldéhyde (= 0,38 mole de formaldéhyde), avec 34,5 g (0,397 mole) de morpholine et avec 350 cm³ d'éthanol. La solution réactionnelle est ensuite évaporée dans le vide et le (méthoxy-4-phényl)-4(5)-morpholino-2-méthyl-imidazole (B 432) obtenu est purifié par recristallisation dans de l'acétate
- 20 d'éthyle en utilisant du charbon actif.

Rendement : 43 g (45,7 % de la théorie) point de fusion
163° à 165°

$C_{14}H_{19}N_3O_2$ (273,4) calculé C 65,91 H 7,01 N 15,37
trouvé C 65,97 H 7,23 N 15,88

- 25 Dichlorhydrate de (méthoxy-4-phényl)-4(5)-morpholino-2-méthyl-imidazole :

$C_{15}H_{19}N_3O_2 \cdot 2 HCl$ (346,3) point de fusion 231,5° à 233° (éthanol)
calculé C 52,04 H 6,11 N 12,14 Cl 20,46
trouvé C 52,09 H 6,45 N 11,81 Cl 20,39

EXEMPLE 3

On chauffe pendant deux heures à 80° jusqu'à 100° 50 g (0,229 mole) de (diméthoxy-3,4-phényl)-4-méthyl-1-imidazole avec 34,4 cm³ (0,41 mole) de solution aqueuse à 33 pour cent de formaldéhyde, avec 23 g (0,264 mole) de morpholine et avec 34,4 cm³ (0,602 mole) d'acide acétique glacial. Après le refroidissement, la solution réactionnelle est alcalinisée au moyen de la lessive de soude diluée, la base imidazolique de Mannich précipitant est reçue en chloroforme, la phase organique est lavée à l'eau jusqu'à la perte de l'alcalinité, desséchée et évaporée dans le vide. Après l'addition d'éther et après la trituration du résidu, le (diméthoxy-3,4-phényl)-4-méthyl-1-morpholino-2-méthyl-imidazole (B 439) se sépare à l'état cristallin et est purifié par recristallisation dans de l'acétate d'éthyle en utilisant du charbon actif.

Rendement : 47 g (64,7 % de la théorie) point de fusion
146° à 146,5°

$C_{17}H_{23}N_3O_3$ (317,4) calculé : C 64,33 H 7,30 N 13,24
trouvé : C 65,14 H 7,49 N 13,15

20 Dichlorhydrate de (diméthoxy-3,4-phényl)-4-méthyl-1-morpholino-2-méthyl-imidazole

$C_{17}H_{23}N_3O_3 \cdot 2 HCl$ (390,3) point de fusion 215° à 217°
(n-propanol/méthanol)

calculé : C 52,31 H 6,46 N 10,77 Cl 18,17
25 trouvé : C 52,76 H 6,57 N 10,71 Cl 17,42

EXEMPLE 4

On chauffe au reflux pendant huit heures 50 g (0,287 mole) d' (hydroxy-4-phényl)-4-méthyl-1-imidazole avec 9,5 g de paraformaldéhyde (= 0,317 mole. de formaldéhyde), avec 28,8 g (0,331 mole) de morpholine et avec 300 cm³ d'éthanol. La solution réactionnelle est ensuite évaporée dans le vide, le résidu est additionné d'acide chlorhydrique dilué, la solution est à nouveau évaporée dans le vide et le monohydrate du dichlorhydrate d' (hydroxy-4-phényl)-4-méthyl-1-morpholino-2-méthyl-

imidazole (B 431) obtenu est purifié par recristallisation dans du méthanol/acétone en utilisant du charbon actif.

Rendement : 69,8 g (66,9 % de la théorie) point de fusion
218° à 219°

5 $C_{15}H_{19}N_3O_2 \cdot 2 HCl \cdot H_2O$ (264,3)

calculé : C 49,45 H 6,36 N 11,54 Cl 19,47

trouvé : C 49,18 H 6,63 N 11,26 Cl 19,19

(hydroxy-4-phényl)4-méthyl-1-morpholino-2-méthyl-imidazole :

$C_{15}H_{19}N_3O_2$ (273,3) point de fusion 105° à 107° (acétate d'éthyle)

10

calculé : C 65,91 H 7,01 N 15,37

trouvé : C 65,54 H 6,72 N 15,57

Dipicrate (hydroxy-4-phényl)4-méthyl-1-morpholino-2-méthylrique :

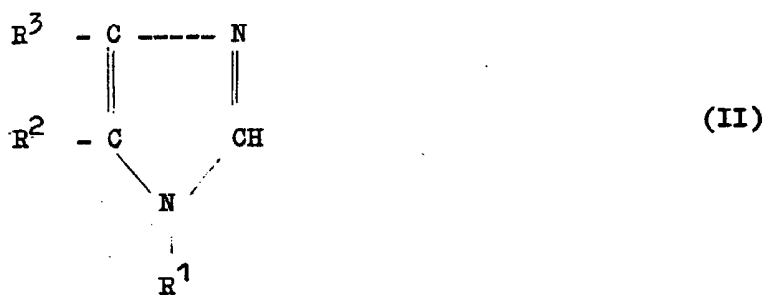
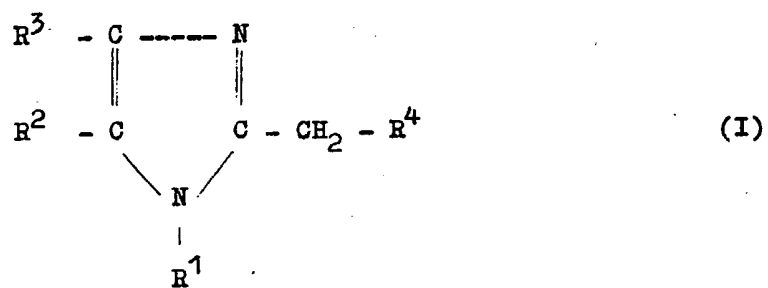
$C_{15}H_{19}N_3O_2 \cdot 2 C_6H_3N_3O_7$ (731,6) point de fusion 231° à 233° (eau)

calculé : C 44,33 H 3,45 N 17,26

15

trouvé : C 44,33 H 3,18 N 17,90

Formules



autres exemples :

	Dési- gna- tion	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	Formule bru- te (poids moléculaire)	préparation analogue à l'exemple durée de la réaction
5	B 417	H	H	phényle	diméthyl- lamino	C ₁₂ H ₁₅ N ₃ ·2 HCl (274,2)	4 2 h
	B 424	H	H	phényle	diéthyl- lamino	C ₁₄ H ₁₉ N ₃ ·2 HCl (302,3)	1 1 h
10						C ₁₄ H ₁₉ N ₃ ·2 C ₆ H ₅ N ₃ O ₇ (687,6)	-
	B 421	H	H	phényle	pipéri- dino	C ₁₅ H ₁₉ N ₃ (241,3)	3 2 h
						C ₁₅ H ₁₉ N ₃ ·2 HCl·H ₂ O (332,3)	-
15						C ₁₅ H ₁₉ N ₃ ·2 HCl (314,3)	-
	B 419	H	H	phényle	morpho- lino	C ₁₄ H ₁₇ N ₃ O (243,3)	3 2 h
						C ₁₄ H ₁₇ N ₃ O·2 HCl (316,2)	-
20	B 426	H	H	nitro- 3-phény- le	pipéri- dino	C ₁₅ H ₁₈ N ₄ O ₂ (286,4)	2 2 h
	B 425	H	H	nitro- 3-phény- le	morpho- lino	C ₁₄ H ₁₆ N ₄ O ₃ (288,3)	2 4 h
25	B 427	H	H	nitro- 4-phény- le	morpho- lino	C ₁₄ H ₁₆ N ₄ O ₃ (288,3)	2 3 h
	B 429	H	H	brom-4- phényle	morpho- lino	C ₁₄ H ₁₆ BrN ₃ O (322,2)	2 2 h
	B 434	H	H	méthoxy- 4-phényle	diméthyla- mino	C ₁₃ H ₁₇ N ₃ O (231,3)	3 0,5 h
30						C ₁₃ H ₁₇ N ₃ O·2 HCl (304,3)	3 0,5 h

72 04864

8

2132632

	Rendement (%)	p.f. / °C purification dans	A n a l y s e			
			C	H	N	Cl
5	49,3	223 à 224 éthanol/éther	52,56 52,85	6,25 6,55	15,33 14,94	25,87 25,14
	56,5	187 à 189 pentanol-(2) éthanol	55,63 55,46	7,01 6,96	13,90 13,60	23,46 23,03
10	-	192 à 194,5 éthanol	45,42 45,46	3,67 3,42	18,35 18,37	
	46,0	138 à 139 acétate d'éthyle	74,65 74,96	7,94 7,70	17,42 17,13	
	-	144 à 146 acétone	54,22 54,51	6,97 6,98	12,65 12,62	21,35 21,81
	-	234 à 237	57,34 57,77	6,73 6,85	13,27 13,24	22,57 22,47
20	32,1	180 à 182 benzène	69,10 69,34	7,04 6,99	17,27 17,49	
	-	227,5 à 229,5 éthanol/éther	53,17 53,16	6,06 6,39	13,29 13,11	22,42 22,44
	55,1	133 à 135 éthanol	62,91 62,60	6,33 6,20	19,57 20,23	
	88,7	174 à 176 acétate d'éthyle	58,32 58,69	5,59 5,36	19,44 19,16	
25	84,3	112 à 114 éthanol	58,32 58,61	5,59 5,76	19,44 19,78	
	69,8	131,5 à 132,5 acétate d'éthyle	52,18 52,10	5,01 4,87	13,04 12,51	Br 22,80 24,01
	51,7	133 à 134,5 acétate d'éthyle	67,50 67,66	7,41 7,31	18,17 17,89	
30	48,2	238,5 à 240,5 éthanol	51,31 51,00	6,29 6,78	13,81 13,72	

partie à droite du tableau de la page 7

	Dési- gna- tion	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	Formule bru- te (poids moléculaire)	Préparation analogue à l'exemple durée de la réaction
5	B 443	H	H	méthoxy-4- phényle	pipéri- dino	C ₁₆ H ₂₁ N ₃ O (271,4)	3 2 h
						C ₁₆ H ₂₁ N ₃ O·2 HCl·H ₂ O (362,3)	-
10	B 430	H	H	diméthoxy- 3,4-phényle	morpholi- no	C ₁₆ H ₂₁ N ₃ O ₃ (303,4)	2 7 h
						C ₁₆ H ₂₁ N ₃ O ₃ ·2 HCl·H ₂ O (394,3)	-
						C ₁₆ H ₂₁ N ₃ O ₃ ·2 HCl (376,3)	1 2 h
15	B 433	H	méthyle	phényle	morpholi- no	C ₁₅ H ₁₉ N ₃ O ₃ ·2 C ₂ H ₂ O ₄ (437,4)	4 8 h
						C ₁₅ H ₁₉ N ₃ O ₃ ·2 C ₆ H ₃ N ₃ O ₇ (715,6)	-
20	B 464	H	méthyle	diméthoxy-3,4- phényle	diméthyl- lamino	C ₁₅ H ₂₁ N ₃ O ₂ ·2 HCl (348,3)	1 2 h
	B 463	H	méthyle	diméthoxy-3,4- phényle	diéthyl- mino	C ₁₇ H ₂₅ N ₃ O ₂ ·2 HCl (376,3)	1 2 h
25	B 459	H	méthyle	diméthoxy-3,4- phényle	morpholi- no	C ₁₇ H ₂₃ N ₃ O ₃ ·2 HCl (390,3)	1 2 h
	B 444	H	éthyle	diméthoxy-3,4- phényle	morpholi- no	C ₁₈ H ₂₅ N ₃ O ₃ ·2 HCl (404,4)	3 2 h
30						C ₁₈ H ₂₅ N ₃ O ₃ (331,4)	-
	B 457	H	phény- le	phényle	morpholino	C ₂₀ H ₂₁ N ₃ O (319,4)	3 1 h
35	B 446	H	phény- le	diméthoxy-3,4- phényle	morpholi- no	C ₂₂ H ₂₅ N ₃ O ₃ ·2 HCl (452,4)	1 2,3 h

	Rendement (%)	p.f. / °C 7 purification dans	A n a l y s e			
			C	H	N	Cl
5	60,8	164 à 167 acétate d'éthyle	70,83 70,86	7,80 7,91	15,49 15,94	
	-	198 à 199,5 éthanol/éther	53,04 52,61	6,96 6,70	11,60 12,11	19,57 19,83
	37,0	152 à 153 acétate d'éthyle	63,35 63,00	6,98 6,66	13,85 14,06	
10	-	169 à 170 méthanol	48,73 49,30	6,39 6,62	10,66 11,10	17,98 17,18
	50,4	226 à 228 éthanol	51,07 50,82	6,17 5,84	11,17 11,06	18,85 19,22
15	40,7	181 à 184 éthanol	52,17 52,98	5,30 5,32	9,61 9,39	
	-	215,5 à 217 diméthylformamide/ eau	45,32 45,62	3,52 3,51	17,63 17,64	
20	36,7	225 à 226,5 éthanol	51,73 51,42	6,66 7,00	12,07 12,30	20,36 20,02
	42,7	198,5 à 201 éthanol	54,26 54,13	7,24 7,39	11,17 10,96	18,84 18,33
	69,5	219 à 221 éthanol	52,31 52,08	6,46 6,76	10,77 11,11	18,17 18,44
25	63,3	206 à 207 isopropanol	53,46 53,15	6,73 6,46	10,39 11,19	17,53 17,13
	-	163 à 164 acétate d'éthyle	65,23 65,24	7,60 7,39	12,68 12,88	
30	61,0	186 à 188 acétate d'éthyle	75,20 75,28	6,64 6,34	13,15 13,21	
	37,9	227 à 228 méthanol	58,40 58,11	6,02 5,84	9,29 9,24	15,67 15,75

partie à droite du tableau de la page 9

	Dési- gna- tion	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	Formule brute (poids moléculaire)	Préparation analogue à l'exemple durée de la réaction
5							
	B 440	méthyle	H	phényle	morpho- lino	C ₁₅ H ₁₉ N ₃ O (257,4)	3 2 h
						C ₁₅ H ₁₉ N ₃ O·2 HCl (330,3)	3 2 h
10	B 441	méthyle	H	hydroxy-4- phényle	dimé- thylamino	C ₁₅ H ₁₇ N ₃ O·2 HCl·H ₂ O (322,2)	4 2 h
						C ₁₃ H ₁₇ N ₃ O·2 C ₆ H ₃ N ₃ O ₇ (689,5)	4 2 h
	B 437	butyle	H	hydroxy-4- phényle	morpho- lino	C ₁₈ H ₂₅ N ₃ O·2 C ₆ H ₃ N ₃ O ₇ (773,6)	4 9 h
15	B 438	méthyle	H	diméthoxy- 3,4-phény- le	dimé- thylamino	C ₁₅ H ₂₁ N ₃ O·2 HCl·H ₂ O (366,3)	1 2 h
						C ₁₅ H ₂₁ N ₃ O·2 C ₆ H ₃ N ₃ O ₇ (733,6)	-
20	B 442	benzyle	H	diméthoxy- 3,4-phényle	morpho- lino	C ₂₃ H ₂₇ N ₃ O·2 HCl (466,4)	1 5 h
	B 422	H	H	benzyle	morpho- lino	C ₁₅ H ₁₉ N ₃ O·2 C ₂ H ₂ O ₄ (437,4)	1 3 h
						C ₁₅ H ₁₉ N ₃ O·2 C ₆ H ₃ N ₃ O ₇ (715,5)	-

72 04864

12

2132632

	Rendement (%)	p.f. / °C 7 purification dans	A n a l y s e			
			C	H	N	Cl
5	55,3	119,5 à 120,5 acétate d'éthyle	70,01 69,75	7,44 7,23	16,33 16,62	
	35,4	215 à 216,5 éthanol/éther	54,55 54,84	6,41 6,56	12,72 12,59	21,47 21,30
	44,2	233 à 235 éthanol	48,45 48,05	6,57 6,24	13,04 12,66	22,00 22,60
10	61,2	203 à 206 eau/méthanol	43,55 43,27	3,36 3,60	18,27 18,22	
	89,5	209 à 211 acétone/eau	46,57 46,45	4,04 3,79	16,36 16,71	
15	50,5	225 à 226,5 méthanol	49,18 49,60	6,88 6,45	11,47 11,48	19,36 19,86
	-	214 à 216 diméthylformamide/ eau	44,21 44,27	3,71 3,35	17,26 17,42	
	66,5	184 à 186 éthanol/éther	59,23 59,56	6,27 6,11	9,01 9,03	15,21 15,31
20	39,2	195 à 197 méthanol/eau	52,17 52,37	5,31 5,20	9,61 10,35	
	-	219,5 à 221 éthanol	45,32 45,83	3,52 3,84	17,62 18,17	

partie à droite du tableau de la page 11

REVENDICATIONS

- 1 - Procédé de préparation de nouveaux dérivés imidazoli-
ques à effet pharmacologique de la formule générale I (voir la
feuille des formules) dans laquelle R^1 et R^2 signifient un atome
5 d'hydrogène, un groupe alcoyle, aralcoyle ou aryle éventuelle-
ment substitué, R^3 signifie un groupe aralcoyle ou aryle éven-
tuellement substitué et R^4 signifie un groupe amino substitué,
les substituants pouvant également faire partie d'un noyau hé-
térocyclique qui, le cas échéant, comporte encore d'autres ato-
10 mes étrangers, de même qu'éventuellement de leurs sels, caracté-
risé en ce que l'on fait réagir, le cas échéant en présence de
diluants, des composés de la formule générale II (voir la feuil-
le des formules) dans laquelle R^1 , R^2 et R^3 ont les significa-
tions déjà mentionnées ou leurs sels d'addition d'acides avec
15 du formaldéhyde ou avec des composés qui cèdent du formaldéhyde
et avec une amine secondaire de la formule générale III (voir
la feuille des formules) dans laquelle R^4 a les significations
mentionnées ci-dessus et que, le cas échéant, on transforme les
produits réactionnels obtenus avec des acides en sels d'addition
20 2 - Procédé suivant la revendication 1, caractérisé en ce
que les substituants R^1 à R^4 dans la formule générale I compor-
tent comme substituants additionnels, de manière simple ou mul-
tiple, de préférence un halogène, le groupe nitro, hydroxy ou
alcoxy ou un radical hydrocarbure ou, le cas échéant, en ce
25 qu'ils sont en plus benzocondensés.
- 3 - Procédé suivant l'une des revendications 1 et 2, carac-
térisé en ce que la réaction est réalisée avec du paraformaldé-
hyde en éthanol.
- 4 - Procédé suivant l'une des revendications 1 et 2, ca-
30 ractérisé en ce que la réaction est réalisée avec une solution
aqueuse de formaldéhyde en ajoutant de l'acide acétique glacial.